

Złożone substancje pomocnicze w tabletkach ODT

Witold Brniak¹, Renata Jachowicz¹

¹ Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Adres do korespondencji: Witold Brniak, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: w.brniak@uj.edu.pl

Co-processed excipients for direct tableting of orodispersible tablets (ODTs) · Orodispersible tablets (ODTs) are dosage forms used in the pharmacotherapy for more than ten years and being produced by lyophilization, casting/molding or direct compression. The selection of appropriate excipients is especially important for production of tablets with good mechanical resistance, but at the same time disintegrating in the shortest possible time. Development work can be facilitated by the usage of the co-processed excipients which are combinations of at least two excipients with properties different than their simple physical mixtures. Due to their growing availability, it is crucial to assess their usability depending on the composition and intended use of the formulation being developed.

This paper presents an overview of the results of the researches on the use of co-processed excipients in ODTs in recent years. Moreover, based on the results of own studies, an example of comparative assessment of substances Pharmaburst, Ludiflash, F-Melt type C and M, using the so-called prioritization matrix was described.

Keywords: orodispersible tablets (ODT), co-processed excipients, direct tableting, superdisintegrants

© Farm Pol, 2018, 74 (10): 604–610

Wstęp

Opracowanie w 1843 r. przez Williama Brocke-dona procesu tłoczenia tabletek na sucho z miesza-niny proszków było kamieniem milowym w roz-woju stałych postaci leku. Pierwsze doniesienia dotyczące stosowania tabletek w Polsce sięgają roku 1887, kiedy to na Wystawie Krajowej w Kra-kowie prezentowano tzw. „kołaczki prasowane” z substancjami leczniczymi, m.in. z bromkiem sodu i kwasem salicylowym. Ich twórcą był krakowski aptekarz Konstanty Wiszniewski, właściciel apteki pod Gwiazdą, członek galicyjskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Unitas”. Warto podkreślić, że w owym czasie problemy technologiczne, jak

to powiedzielibyśmy dzisiaj, dotyczyły uzyskiwa-nia zbyt długiego czasu rozpadu tabletek oraz nie zawsze powtarzalnej zawartości substancji leczni-czej w tabletkach. Kolejne lata przyniosły znaczący rozwój tej formy leku poprzez stosowanie substancji pomocniczych i ich odpowiedni dobór, a także roz-wój parku aparaturowego.

Tabletki ODT

Obecnie tabletki są najczęściej stosowaną postacią leku, przede wszystkim, ze względu na dokładność dawkowania, stabilność, dogod-ność i bezpieczeństwo aplikowania. Wśród sta-łych doustnych form leku, bardzo zróżnicowa-nych pod względem struktury i przeznaczenia, na znaczeniu zyskują tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ODT). Postać ta została wprowa-dzona po raz pierwszy do Farmakopei Europejskiej w 2001 r. i od tamtej pory jest intensywnie rozwi-jana [1, 2]. Według Urzędowego Wykazu Produk-tów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z 16 kwietnia 2018 r., w Polsce pod postacią tabletek ulegają-cych rozpadowi w jamie ustnej zarejestrowanych jest 81 leków, a w formie liofilizatów doustnych 7 preparatów (tabela 1 i 2) [3]. Z uwagi na fakt, że leki te produkowane są w różnych dawkach, łącz-nie dopuszczono do obrotu 223 preparaty ODT. Analiza informacji zawartych w bazach danych oraz charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) wskazuje, że tabletki ODT sporządzane są przede wszystkim metodą tabletkowania bezpo-sredniego, rzadziej metodą liofilizacji.

Proces wytwarzania tabletek metodą bezpo-sredniego tabletkowania wymaga użycia substan-cji o dobrej sypkości, podatnych na kompresję. W zależności od ich właściwości, pod wpływem nacisku dochodzi do zagęszczania składników

Tabela 1. Preparaty ulegające rozpadowi w jamie ustnej dopuszczone do obrotu w Polsce [3]

Substancja lecznicza	Nazwa produktu leczniczego
Amlodypina	Amlozek Swift
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	Amoksiklav Quicktab 625 mg
Aryprazol	Abilify, Apra-swift, Aprizexen, Aribit ODT, Aripiprazole Genthon, Aripiprazole Sandoz, Aripiprazole Teva, Aripiprazole Zentiva, Explemed Rapid, Lemilvo
Azytromycyna	Macromax
Betahistyny dichlorowodorek	Betaserc ODT
Bilastyna	Bilaxten, Clatra
Budezonid	Jorveza
Desloratadyna	Aerius, Aleric Deslo Active, Aleric Deslo Pro, Azomyr, Desalergo, Desloratadine, Genepharm, Hitaxa, Hitaxa fast, Hitaxa fast junior, Neoclarityn, Teslor, Teslor fast, Teslor fast junior
Donepezylu chlorowodorek	Cogiton ODT, Donectil ODT, Ricordo, Yasnal Q-Tab
Escitalopram	ApoEscitaxin ORO, Depralin ODT, Elicea Q-Tab, Mozarin Swift
Loperamidu chlorowodorek	Imodium Instant
Meloksykam	Mel, Mel forte, Trosicam
Memantyny chlorowodorek	Memabix, Memantine Teva, Zenmem
Mirtazapina	Mirtagen, Mirtor, Mirzaten Q-Tab, Remirta Oro
Olanzapina	Anzolin, Olanzapin Actavis, Olanzapin Krka, Olanzapina Mylan, Olanzapine Apotex, Olanzapine Bluefish, Olanzapine Glenmark Europe, Olanzapine Lekam, Olanzapine Teva, Olanzaran, Olazax Disperzi, Zalasta, Zolafren-Swift, Zolaxa Rapid, Zopridoxin, Zyprexa Velotab
Ondansetron	Ondansetron Bluefish
Peryndopryl z tert-butyloaminą	Prenessa Q-Tab
Risperidon	Ranperidon, Torendo Q-Tab
Rywastygmina	Nimvastid
Sildenafil	Sildenafil IBSA, Viagra, Vizarsin
Streptodornaza + Streptokinaza	Biostrepta
Wapń + Cholekalcyferol	Natecal D3
Wardenafil	Levitra, Vardenafil Zentiva, Vivanza
Zolmitriptan	Zolmiles, Zolmitriptan Zentiva
Zonisamid	Zonegran

i wówczas cząstki proszków ulegają odkształceniom plastycznym lub sprężystym, w następstwie czego dochodzi do oddziaływań międzycząsteczkowych. W metodzie tabletkowania bezpośredniego stosowane są zarówno mieszaniny fizyczne poszczególnych substancji pomocniczych, tj. substancji wypełniających, rozsadzających, poślizgowych, itp. jak i gotowe złożone substancje pomocnicze (ang. *co-processed excipients*), będące połączeniami ww. składników przetworzonymi na drodze suszenia rozpyłowego, granulacji na mokro, granulacji fluidalnej, topliwej, mielenia lub koprecypitacji [4, 5]. W procesach tych dochodzi do łączenia składników w aglomeraty, zmiany ich struktury krystalicznej, wielkości i kształtu cząstek, co bezpośrednio wpływa na poprawę przydatności do tabletkowania poprzez zwiększenie zdolności płynięcia, porowatości i podatności na kompresję. Złożone substancje pomocnicze zawierają przede wszystkim D-mannitol, który charakteryzuje się dobrą podatnością na kompresję, odpornością na wilgoć, a także przyjemnym smakiem. Łączony jest m.in.

Tabela 2. Liofilizaty doustne dopuszczone do obrotu w Polsce [3]

Substancja lecznicza	Nazwa produktu leczniczego
Desmopresyna	Adin, Minirin Melt, Noqturina
Ondansetron	Zofran Zydis
Ryzatriptan	Maxalt RPD
Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej (Phleum pratense)	Grazax
Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina)	Acarizax

z krospowidonem, celulozą mikrokryształiczną, ksytolem, sorbitolem, skrobią, laktozą, krzemionką koloidalną (tab. 3) [4, 5, 6].

Złożone substancje pomocnicze produkowane są ze składników stosowanych od wielu lat w przemyśle farmaceutycznym jako substancje pomocnicze, a przez to posiadających udokumentowany profil bezpieczeństwa. Podczas wytwarzania złożonych substancji pomocniczych przemianie ulega tylko ich struktura fizyczna, pod względem chemicznym pozostają natomiast mieszaniną poszczególnych

Tabela 3. Przykłady złożonych substancji pomocniczych przeznaczonych do wytwarzania tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej [4, 5, 6]

Nazwa handlowa	Skład
Wytwarzane metodą suszenia rozpyłowego	F-Melt® typu C D-mannitol (55–70%), celuloza mikrokrystaliczna (10–25%), krospowidon (5–13%), ksylitol (2–9%), bezwodny wodorofosforan wapnia (2–9%)
	F-Melt® typu M D-mannitol (55–70%), celuloza mikrokrystaliczna (10–25%), krospowidon (5–13%), ksylitol (2–9%), metakrzemian glinowo-magnezowy (2–9%)
	Pharmaburst® 500 D-mannitol (85%), sorbitol (<10%), krzemionka koloidalna (<10%), krospowidon (5%)
	Prosolv® ODT G2 D-mannitol (60–70%), celuloza mikrokrystaliczna (15–30%), krzemionka koloidalna i fruktoza (<10%), krospowidon (5%)
	Pearlitol® Flash D-mannitol, skrobia kukurydziana
	Disintequik™ ODT D-mannitol, laktoza, glukoza, krospowidon
Wytwarzane przez granulację	Ludiflash® D-mannitol (90%), krospowidon (5%), dyspersja octanu poliwinylu z poliwinylpirolidonem (5%)
	Pardeck® ODT D-mannitol, kroskarmeloza sodu
	PanExcea® ODT D-mannitol, krzemian wapnia

składników. Dzięki temu łatwiejsza jest ich rejestracja i zastosowanie w produkcji farmaceutycznej [4, 5].

Przegląd charakterystyk produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce wskazuje, że tylko w przypadku trzech leków wymieniono w składzie złożone substancje pomocnicze. Preparat Ondansetron Bluefish zawiera złożoną substancję Pharmaburst®, a preparaty Mel i Mel forte z meloksykamem zawierają substancje Pearlitol® Flash i Ludiflash®. Nie można jednak wykluczyć, że złożone substancje pomocnicze znajdują się również w innych produktach, zaś w ChPL wymienione są pojedyncze substancje pomocnicze wchodzące w ich skład. Firma SPI Pharma, wytwórca Pharmaburst®, podaje na swojej stronie internetowej informację, że substancja ta znajduje się w składzie 60 produktów leczniczych zarejestrowanych w wielu krajach na świecie [7].

Ocena właściwości złożonych substancji pomocniczych

Z uwagi na dostępność złożonych substancji pomocniczych o różnym składzie, właściwościach, a także cenie, niezbędna z punktu widzenia prac badawczo-rozwojowych jest ocena ich przydatności i wybór najlepszej z nich do opracowywanej formuacji. Z tego m.in. względu wiele prac badawczych dotyczy analizy ich właściwości, a także porównania ich z mieszaninami fizycznymi o tym samym składzie sporządzonymi z pojedynczych substancji pomocniczych.

Mishra i in. [8] sporządzili metodą suszenia rozpyłowego złożone substancje pomocnicze zawierające mannitol, celulozę mikrokrystaliczną, aspartam oraz kroskarmelozę sodową, glikolan sodowy skrobi lub krospowidon, które zastosowali do sporządzania tabletek z waldekoksybem i metoklopramidem. Ich właściwości porównywano z tabletkami

sporządzonymi poprzez bezpośrednie tabletkowanie mieszaniny fizycznej ww. substancji użytych w takich samych stosunkach ilościowych. Analiza porównawcza mas proszkowych przygotowanych do tabletkowania wykazała, że poprzez suszenie rozpyłowe, wytworzone złożone substancje pomocnicze charakteryzowały się lepszymi właściwościami niż mieszaniny fizyczne. Wartości kąta usypu były mniejsze o 0,8–9,1°. Czas rozpadu tabletek zawierających ww. złożone substancje pomocnicze wynosił od 15 do 55 s, natomiast z mieszaninami fizycznymi od 22 do 65 s. Różnice w ich oddziaływaniu ilustrują zwłaszcza wyniki badań szybkości uwalniania. Po 5 min. z tabletek uwolniło się od 88% do 100% substancji leczniczej w zależności od rodzaju złożonej substancji pomocniczej, podczas gdy z formuacji zawierających mieszaniny fizyczne od 56% do 90% [8].

Draskovic i in. [9] poddali ocenie właściwości tabletek z kofeiną i ibuprofenem zawierających jako złożone substancje pomocnicze Pharmaburst® 500, Ludiflash®, Pardeck® ODT lub Disintequik™. Substancje te charakteryzowały się dość dobrą lub dostateczną zdolnością płynięcia, a mediana rozkładu wielkości ich cząstek mieściła się w zakresie od 67,1 µm do 103,5 µm. Zdolność mas tabletkowych do kompresji była większa w przypadku substancji Pardeck® ODT oraz Ludiflash®, co wpływało na ponad dwukrotne zwiększenie wartości współczynników twardości niż w przypadku Pharmaburst® i Disintequik™ oraz wydłużenie czasu rozpadu tabletek. Najkrótszym czasem rozpadu charakteryzowały się tabletki ODT zawierające Pharmaburst®. Wartość tego parametru dla tabletek placebo wynosiła 6 s, podczas gdy w przypadku tabletek z pozostałymi substancjami pomocniczymi mieściła się w zakresie od 43 s do 225 s. Korzystne cechy substancji Pharmaburst® umożliwiły uzyskanie tabletek nawet o dużej zawartości substancji czynnych, tj. 70% kofeiny i 50% ibuprofenu,

których czas rozpadu wynosił poniżej 1 minuty. W przypadku użycia substancji Disintequik™, tabletki o podobnych wartościach czasu rozpadu zawierały odpowiednio 40% i 10% substancji leczniczych. Z kolei czas rozpadu tabletek zawierających substancję Ludiflash® lub Parteck® ODT, zarówno *placebo* jak i z substancjami leczniczymi przekraczał 1 minutę. Tę różnicę we właściwościach substancji pomocniczych autorzy przypisują różnicom morfologicznym cząstek substancji Pharmaburst® mających wpływ na porowatość tabletek. W przypadku tabletek *placebo* ich porowatość wynosiła 25,4%, co stanowi od 2,5- do 3-krotnie większą wartość niż w przypadku użycia pozostałych substancji pomocniczych. Stwierdzono, że cząstki złożonej substancji Pharmaburst® pod wpływem kompresji ulegają elastycznemu odkształcaniu, a po zwilżeniu powracają do pierwotnego kształtu. W przypadku pozostałych substancji stwierdzono łamanie, kruszenie i zginięcie cząstek w wyniku tabletkowania [9].

Substancja Pharmaburst® została oceniona również jako najlepsza spośród 5 badanych złożonych substancji pomocniczych użytych do sporządzenia tabletek ODT o zróżnicowanej zawartości chlorzoksazonu (33,3%, 50% lub 66,7% masy tabletkowej) [10]. Czas rozpadu tabletek z Pharmaburst® mieścił się w zakresie od 26,4 s do 43,3 s, w zależności od zawartości substancji czynnej, ścieralność od 0,175% do 0,275%, a ilość uwolnionej po 15 min. substancji leczniczej w granicach od 79,4% do 100,6%. Czas rozpadu tabletek zawierających 50% chlorzoksazonu z pozostałymi substancjami pomocniczymi przekraczał 1 min., a zawierających 66,7% substancji leczniczej był dłuższy niż 3 min. Ilość uwolnionej z nich po 15 min. substancji czynnej mieściła się w zakresie od 20,2% do 96%. W badaniach porównawczych po podaniu królikom tabletek ODT zawierających Pharmaburst® i preparatu referencyjnego o niemodyfikowanym uwalnianiu wykazano zwiększenie o 41% względnej dostępności biologicznej i 3-krotne skrócenie wartości t_{max} [10].

Również wyniki badań tabletek ODT z bursztynianem sumatryptanu potwierdziły zalety substancji Pharmaburst® w porównaniu do Prosolv® ODT, Starlac®, Pearlitol® Flash i Ludiflash® [11]. Krótki czas rozpadu ww. tabletek z Pharmaburst® przypisywano nie tylko obecności krospowidonu, ale również obecności mannitolu i sorbitolu w odpowiedniej proporcji. Sorbitol charakteryzuje się większą zwilżalnością niż mannitol, a mannitol większą podatnością na kompresję. Substancja Pharmaburst® charakteryzuje się stosunkowo dobrą sypkością i dużą podatnością na kompresję. Sporządzone tabletki cechowały się bardzo dobrą zwilżalnością, a po zetknięciu z wodą pęczniały i szybko

ulegały rozpadowi. W substancji Prosolv® i Ludiflash® również obecny jest krospowidon jako substancja rozsadzająca oraz mannitol jako substancja wypełniająca, lecz ograniczenie wnikania wody w głąb matrycy tabletkowej przypisano nieobecności sorbitolu w ich składzie. Z kolei obecność skrobi kukurydzianej o mniejszej zdolności do pęcznienia w substancjach Pearlitol® i Starlac może być przyczyną wolniejszego rozpadu tabletek.

Bowles i in. [6] oceniali przydatność 16 różnych złożonych substancji pomocniczych do wytwarzania tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (ang. *dispersible tablets*), w tym 6 substancji przeznaczonych do sporządzania ODT, tj. Pharmaburst® 500, Ludiflash®, Prosolv® ODT, F-Melt® typu C i M oraz Pearlitol® Flash. Wartość współczynnika zagęszczalności badanych substancji mieściła się w zakresie od 14,6% do 17,0%, co wskazuje na dobre lub dość dobre płynięcie. Do badań sporządzono tabletki o średnicy 10,5 mm i masie 500 mg nie zawierające substancji leczniczej. W założeniach badawczych przyjęto za cel uzyskanie tabletek charakteryzujących się współczynnikiem twardości przekraczającym 3 MPa przy kompresji tabletek do gęstości względnej 0,85. Takie parametry zostały osiągnięte w przypadku użycia substancji Prosolv® ODT, F-Melt® typu C i M oraz Pharmaburst®. Tabletki z substancją Ludiflash® były mniej podatne na kompresję, a wartość współczynnika twardości wynosiła ok. 2,2 MPa. Spośród badanych, tabletki z Pearlitolem® Flash charakteryzowały się słabą odpornością mechaniczną, zaś zwiększanie siły kompresji skutkowało ich wieczkowaniem. Efekt ten, wg autorów, wynika z dużej zawartości skrobi, której cząstki pod wpływem prasowania ulegają znacznemu odkształceniu, natomiast po procesie kompresji wykazują tendencję do uzyskania pierwotnego kształtu. Ścieralność tabletek, których wartość współczynnika twardości wynosiła ok. 1,5 MPa, w przypadku wszystkich złożonych substancji była niewielka i wynosiła od 0,04% do 0,21%. Najkrótszym czasem rozpadu, tj. 26 s, charakteryzowały się tabletki zawierające Pharmaburst® 500 o twardości 1,5 MPa, natomiast najdłuższym 149 s tabletki z Prosolv® ODT [6].

Matryca priorytetyzacji w ocenie porównawczej złożonych substancji pomocniczych

Analiza właściwości złożonych substancji pomocniczych przeznaczonych do sporządzania tabletek ODT jest przedmiotem badań realizowanych od ok. 10 lat w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJCM [12, 13, 14].

Dobór właściwej substancji pomocniczej jest prosty tylko w przypadku, gdy porównywane

Tabela 4. Matryca priorytetyzacji służąca do oceny parametrów jakościowych złożonych substancji pomocniczych

Kategoria	Parametr	Waga	
Właściwości proszków	Płynięcie (na podstawie kąta usypu)	1	
	Płynięcie (na podstawie współczynnika Hausnera)	1	
	Zawartość wilgoci	1	
Właściwości mechaniczne tabletek <i>placebo</i>	Współczynnik twardości	2	
	Ścieralność	2	
Czas rozpadu tabletek	Tabletki <i>placebo</i>	Aparat farmakopealny	2
		Metoda alternatywna	2
	Tabletki z substancją leczniczą nr 1 w ilości 50 mg	Aparat farmakopealny	3
		Metoda alternatywna	3
	Tabletki z substancją leczniczą nr 1 w ilości 100 mg	Aparat farmakopealny	5
		Metoda alternatywna	5
	Tabletki z substancją leczniczą nr 2 w ilości 5 mg	Aparat farmakopealny	3
		Metoda alternatywna	3
Zdolność do zwilżania i pęcznienia	Zwilżalność i czas zwilżania	1	
	Badanie MRI	Intensywność rozpadu (<i>placebo</i>)	1
		Intensywność rozpadu (tabletki z substancją nr 1)	1

substancje różnią się znacząco właściwościami i jedna z nich ma zdecydowanie lepszą charakterystykę. W wyborze odpowiednich substancji pomocniczych do tabletkowania może być pomocna ocena wyników badań sporządzonych formuacji w oparciu o metody statystyczne lub np. przy użyciu tzw. matrycy priorytetyzacji (ang. *prioritytization matrix*) [15]. Znajdują one zastosowanie w opracowaniach technologicznych w wielu dziedzinach produkcyjnych. Ich wykorzystanie polega na tym, że badanym parametrom przyporządkowuje się odpowiednie wagi w zależności od ich istotności, np. w przypadku technologii farmaceutycznej wpływających na proces sporządzania postaci leku i jego finalnych właściwości. Wartości wag dobierane są indywidualnie na podstawie

analizy cech przedmiotu i zależności pomiędzy zmiennymi danego procesu. Biorąc pod uwagę ich charakterystykę, ocenia się je w każdej wyznaczonej kategorii stosując skalę punktową lub skalę rang. Przykładowo, oceniając w skali punktowej wartości czasu rozpadu tabletek ODT można przyjąć 10 punktów dla wartości czasu rozpadu poniżej 10 s; 9 punktów od 10 do 20 s, itd., 0 punktów gdy czas rozpadu przekracza dopuszczalne wg Farmakopei 3 min. Z kolei w przypadku zastosowania skali rang do oceny ww. parametru, przyznaje się formuacji o najkrótszym czasie rozpadu „N” punktów, dla formuacji o dłuższym czasie rozpadu „N-1”, „N-2” punktów, itd. aż do wartości 1 dla formuacji rozpadającej się najdłużej.

Przykład wag dla matrycy priorytetyzacji opracowanej dla tabletek ODT sporządzonych w ramach badań własnych przedstawiono w tabeli 4. Ocenie poddano złożone substancje pomocnicze F-Melt® typu C, M, Ludiflash® i Pharmaburst® (zdolność płynięcia, zawartość wilgoci) oraz 84 serie sporządzonych przy ich użyciu tabletek ODT *placebo* i z substancjami leczniczymi (prednizolon – 5 mg, ibuprofen – 50 mg lub 100 mg) o masie 400 mg i średnicy 12 mm [13]. Właściwości mechaniczne tabletek oceniano w oparciu o wyniki badania ścieralności i odporności na złamanie, czas rozpadu tabletek w oparciu o wyniki badań zarówno w aparacie farmakopealnym, jak i w urządzeniu BJKS-13 skonstruowanym w Katedrze, imitującym warunki rozpadu w jamie ustnej. Uwzględniono również wyniki badań zwilżalności i czasu zwilżania tabletek oraz badania obrazowania wody wnika-jącej do masy tabletkowej przy użyciu magnetycznego

Tabela 5. Wybrane parametry charakteryzujące tabletki ODT z dodatkiem 2% substancji poślizgowej (siła kompresji = 10 kN, masa = 400 mg, średnica = 12 mm)

Parametr		F-Melt C	F-Melt M	Ludiflash	Pharmaburst	
Współczynnik twardości [MPa]		1,5	1,53	1,46	1,49	
Ścieralność [%]		0,2	0,6	0,4	0,6	
Czas rozpadu [s]	Placebo	FP	38,3	33,3	40,7	33,7
		BJKSN-13	45,8	104,7	80,9	95,5
	Ibuprofen 50 mg	FP	193,0	275,3	58,7	26,7
		BJKSN-13	254,3	419,5	54,7	61,0
	Ibuprofen 100 mg	FP	586,7	866,0	138,7	62,3
		BJKSN-13	760,2	863,2	117,0	116,5
	Prednizolon 5 mg	FP	36,2	34,0	42,7	44,0
		BJKSN-13	81,7	97,3	76,9	69,8

rezonansu jądrowego [13, 14]. Przykładowe wartości parametrów charakteryzujących sporządzone tabletki przedstawiono w **tabeli 5**.

Na podstawie wyników badań wykazano, że spośród analizowanych złożonych substancji pomocniczych najbardziej przydatną do sporządzania tabletek ODT jest substancja Pharmaburst®. Wskazuje na to najwyższa suma punktów w macierzy priorytetyzacji, tj. 128 (**tab. 6**). Pomimo, że sama substancja cechuje się dostatecznym lub dość dobrym płynięciem (odpowiednio na podstawie wartości współczynnika Hausner'a lub kąta usypu), a odporność mechaniczna tabletek *placebo* jest mniejsza niż w przypadku użycia pozostałych substancji pomocniczych, to jednak na wysoką wartość punktową w macierzy wpłynęły krótkie czasy rozpadu tabletek, nieprzekraczające dla żadnej formacji dopuszczalnej wg FP XI, wartości 3 min. Podkreślić należy, że nawet po wprowadzeniu do tabletek dużych ilości trudno rozpuszczalnej substancji leczniczej, tj. 25% i 50% masy, czas rozpadu nie uległ znaczącemu wydłużeniu.

Substancja Ludiflash® cechowała się podobną do Pharmaburst® zdolnością płynięcia, natomiast tabletki *placebo* były bardziej wytrzymałe mechanicznie. Analiza wartości czasów rozpadu wykazała mniejszą odporność formacji zawierających Ludiflash® na zmiany siły zgniotu i dodatek do masy tabletkowej substancji leczniczej. Czasy rozpadu tabletek nie przekraczały wprawdzie dopuszczalnej wartości 3 min., lecz ich wartości były dla każdej serii większe niż w przypadku tabletek z Pharmaburst®.

Obydwa rodzaje substancji F-Melt® charakteryzowały się dobrą lub bardzo dobrą zdolnością płynięcia, a tabletki *placebo* miały bardzo dobre właściwości mechaniczne i rozpadały się w czasie od 22 s do 109 s, w zależności od siły kompresji użytej do ich wytworzenia. Dodatek substancji leczniczej, zwłaszcza w ilości przekraczającej 25% masy tabletkowej powodował jednak znaczne wydłużenie czasu rozpadu, przekraczające w przypadku 16 z 30 formacji czas 3 min. Wskazuje to na ograniczenie możliwości zastosowania tej substancji do sporządzania tabletek ODT wg opracowanej receptury, zwłaszcza zawierających większą ilość substancji leczniczej. Ten znaczący wpływ ilości substancji leczniczej na właściwości tabletek ODT z substancją F-Melt® potwierdzają również wyniki badań tabletek ODT z chlorzoksazonem [10]. Natomiast na przykładzie tabletek z chlorowodorkiem diltiazemu, diklofenakiem sodu i ibuprofenem wykazano, że spośród badanych 90 formacji zawierających 12,5%, 25% lub 50% substancji leczniczej w masie tabletkowej, jedynie 5 spełniało wymagania farmakopealne dotyczące czasu rozpadu i ścieralności [12]. Zbyt duża siła zgniotu powodowała wydłużanie czasu rozpadu powyżej 3 min., a jej zbyt

Tabela 6. Wyniki sumarycznej oceny właściwości badanych złożonych substancji pomocniczych przeznaczonych do bezpośredniego tabletkowania ODT

Parametr		F-Melt C	F-Melt M	Ludiflash	Pharmaburst	
Płynięcie (na podstawie kąta usypu)		4	4	2	3	
Płynięcie (na podstawie współczynnika Hausnera)		4	4	3	2	
Zawartość wilgoci		4	3	4	4	
Współczynnik twardości		8	6	8	6	
Ścieralność		8	6	8	4	
Czas rozpadu	Placebo	FP	6	6	4	8
		BJKSN-13	8	4	6	4
	Ibuprofen 50 mg	FP	6	6	9	12
		BJKSN-13	3	3	9	12
	Ibuprofen 100 mg	FP	5	5	15	20
		BJKSN-13	5	5	15	20
	Prednizolon 5 mg	FP	12	12	9	9
		BJKSN-13	9	9	9	12
	Zwilżalność i czas zwilżania		3	3	3	4
	Badanie MRI	Intensywność rozpadu (placebo)	2	4	1	4
Intensywność rozpadu (Ibu)		2	1	1	4	
SUMA		89	81	106	128	

mała wartość wpływała na pogorszenie parametrów mechanicznych tabletek.

Podsumowując na podstawie sporządzonej macierzy priorytetyzacji wyniki oceny właściwości badanych złożonych substancji pomocniczych, ich przydatność do wytwarzania tabletek ODT z ibuprofenem i prednizolonem można uszeregować w następujący sposób: Pharmaburst® > Ludiflash® > F-Melt® typu C > F-Melt® typu M (**tab. 6**).

Podsumowanie

Liczne zalety tabletek sprawiły, że systematycznie zwiększa się ilość zarejestrowanych preparatów ODT z różnych grup klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC). W ostatnich latach odnotowuje się szczególne zainteresowanie złożonymi substancjami pomocniczymi, których właściwości różniące się od stosowanych mieszanin o analogicznym składzie, ułatwiają opracowanie doustnych form leku. Znajduje to odzwierciedlenie w publikacjach dotyczących oceny oraz przydatności ich użycia w procesie bezpośredniego tabletkowania. Zarówno ich skład, jak i rodzaj procesu technologicznego zastosowanego do ich wytworzenia rzutują na finalne właściwości złożonych substancji pomocniczych. Liczne wyniki badań porównawczych wskazują na konieczność ich wyboru w zależności od właściwości formacyjnych i zawartości substancji leczniczej w jednostce leku. Prowadzone są liczne badania, które mają na celu porównanie

ich właściwości, a także określenie parametrów istotnych dla jakości leku. Jedną z proponowanych metod umożliwiających wybór substancji o pożądanej charakterystyce jest zastosowanie matrycy priorytetyzacji, której użycie ułatwia analizę porównawczą wyników wielokierunkowych badań.

Otrzymano: 2018.09.01 · Zaakceptowano: 2018.10.05

Piśmiennictwo

1. Council of Europe. European Pharmacopoeia Supplement 4.1. Strasbourg: Council of Europe, 2001.
2. Saharan V.A. Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms: Bentham eBooks. (Saharan V.A., ed.), 2017.
3. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16. kwietnia w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Warszawa., 16. kwietnia 2018.
4. Gohel M.C., Jogani P.D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci* 2005;8:76–93.
5. Garg N., Dureja H., Kaushik D. Co-processed excipients: a patent review. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2013;7:73–83.
6. Bowles B.J., Dziemidowicz K., Lopez F.L., Orlu M., Tuleu C., Edwards A.J., Ernest T.B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets – Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech* 2018 (<https://doi.org/10.1208/s12249-018-1090-4>).
7. Strona internetowa firmy SPI Pharma: www.pharmaburst.com/orally-disintegrating-tablets/odt-technology (stan z 12.12.2017).
8. Mishra D.N., Bindal M., Singh S.K., Vijaya Kumar S.G. Spray dried excipient base: a novel technique for the formulation of orally disintegrating tablets. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006; 54: 99–102.
9. Drasković M., Djuriš J., Ibrić S., Parojčić J. Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. *Powder Technol* 2018; 326: 292–301.
10. Moqbel H.A., ElMeshad A.N., El-Nabarawi M.A. A pharmaceutical study on chlorzoxazone orodispersible tablets: formulation, in-vitro and in-vivo evaluation. *Drug Deliv* 2016; 23(8), 2998–3007.
11. Tayel S.A., El Nabawari M.A., Amin M.M., AbouGhaly M.H.H. Comparative study between different ready-made orally disintegrating platforms for the formulation of sumatriptane succinate sublingual tablets. *AAPS PharmSciTech* 2017; 18(2).
12. Krupa A., Jachowicz R., Pędzich Z., Wódnicka K. The influence of the API properties on the ODTs manufacturing from co-processed excipient systems. *AAPS PharmSciTech* 2012; 13: 1120–1129.
13. Brniak W., Jachowicz R., Krupa A., Skórka T., Niwiński K. Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm Dev Technol*, 18(2), 2013, 464–474.
14. Brniak W., Jachowicz R., Pelka P. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharm J* 2015; 23: 437–443.
15. Glodek M., Liebowitz S., McCarthy R., McNally G., Oksanen C., Schultz T., et al. Process Robustness – A PQRI White Paper. *Pharm Eng* 2006; 26: 1–11.